

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 1 1 - 1 5 8 0 7 5

(43) 公開日 平成 1 1 年 (1 9 9 9) 6 月 1 5 日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A61K 31/70	ADP		A61K 31/70	ADP
	ACJ			ACJ
// C07H 3/04			C07H 3/04	

審査請求 未請求 請求項の数 4 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平 9 - 3 3 8 2 9 4  
(22) 出願日 平成 9 年 (1 9 9 7) 1 1 月 2 5 日

(71) 出願人 0 0 0 1 5 5 9 0 8  
株式会社林原生物化学研究所  
岡山県岡山市下石井 1 丁目 2 番 3 号  
(72) 発明者 新井 成之  
岡山県岡山市奥田 1 丁目 7 番 1 0 - 4 0 3 号  
(72) 発明者 立藤 智基  
岡山県岡山市福富中 1 丁目 6 番 3 - 8 0 6 号  
(72) 発明者 栗本 雅司  
岡山県岡山市学南町 2 丁目 7 番 2 5 号

(54) 【発明の名称】 臍機能調節剤

(57) 【要約】

【課題】 哺乳類の臍機能を正常な状態に調節する手段の提供を課題とする。

【解決手段】 有効成分としてトレハロースを含んでなる臍機能調節剤を提供するとにより上記課題を解決する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効成分としてトレハロースを含んでなる腓機能調節剤。

【請求項2】 有効成分としてのトレハロースと、トレハロースの摂取を容易ならしめる他の成分を含んでなる請求項1に記載の腓機能調節剤。

【請求項3】 トレハロースを0.01乃至100% (w/w) 含んでなる請求項1又は2に記載の腓機能調節剤。

【請求項4】 糖尿病予防剤としての請求項1、2又は3に記載の腓機能調節剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 この発明は腓機能調節剤、とりわけ、有効成分としてトレハロースを含んでなる腓機能調節剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 膵臓は、代謝の中心的な役割を担う、生命維持に不可欠の臓器である。膵臓の機能は、重炭酸イオン、水、アミラーゼ、リパーゼ、トリブシノーゲン、キモトリブシノーゲン、エラスターゼなどの消化酵素を分泌する外分泌機能と、インスリンやグルカゴンなどのホルモンを分泌する内分泌機能に大別され、そのいずれかが障害されると、口渴、栄養障害、多尿、大量の排泄物、過血糖、糖尿などの膵機能障害特有の諸症状が顕現することとなる。膵機能障害の状態が続くと、体重減少や、場合によっては、糖尿病や膵癌などの生活習慣病（成人病）の原因ともなりかねない。したがって、平素より膵機能を正常に保っておくことは、なにかと多忙な現代人が毎日を壮快に過ごすためにも、生活習慣病を予防するためにも、極めて大切なことであると言わざるを得ない。しかるに、従来より推奨させている膵臓の健康法は、バランスのとれた食事を心掛けるとか、過度の疲労を避けつつ規則正しい生活をするとかの、いわば、生活訓的なものでしかなかった。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 斯かる状況に鑑み、この発明の課題は、ヒトを含めた哺乳類の膵機能を正常な状態に調節する手段を提供することにある。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者が種々の物質を検索したところ、二糖類の1種であるトレハロースは、哺乳類に摂取させると、その膵機能を本来あるべき状態、すなわち、正常な状態に調節するという全く予想外の作用を発揮する事実を突き止めるに至った。すなわち、この発明は、有効成分としてトレハロースを含んでなる膵機能調節剤を提供することによって上記課題を解決するものである。

【0005】 トレハロースは2分子のグルコースが還元性基同士で結合してなる二糖類であり、自然界において

は細菌、真菌、藻類、昆虫などに広く分布している。食品、化粧品及び医薬品の諸分野においては、蔗糖に代わる糖質としてのトレハロースの需要が急速に伸びつつあるけれども、エネルギー補給作用、皮膚に対する保湿作用及び血中脂肪酸の調節作用を除けば、哺乳類におけるトレハロースの生理作用は殆ど解明されていないというのが実状である。

【0006】 トレハロースは公知の物質である。しかしながら、この発明は、先述のとおり、トレハロースが哺乳類において顕著な膵機能調節作用を発揮するという独自の知見に基づくものであって、トレハロースの膵機能調節剤としての用途はこの発明をもって嚆矢とするものである。

## 【0007】

【発明の実施の形態】 この発明は、有効成分としてトレハロースを含んでなる膵機能調節剤に関するものである。周知のとおり、トレハロースには、互いに結合様式が相違する $\alpha$ 、 $\alpha$ 体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 体及び $\beta$ 、 $\beta$ 体と呼ばれる3種類の異性体が存在する。これらはヒトを含む哺乳類において同様の膵機能調節作用を発揮し、いずれもこの発明において有利に用いることができる。したがって、この発明の膵機能調節剤においては、これらの異性体の1又は複数が全体として有効量含まれてさえいれば、その調製方法、純度及び性状は問わない。

【0008】 トレハロースは種々の方法で調製することができる。この発明はトレハロースの調製に関するものではないので詳細な説明は割愛するけれども、経済性を問題にするのであれば、同じ特許出願人による特開平7-143876号公報、特開平7-213283号公報、特開平7-322883号公報、特開平7-298880号公報、特開平8-66187号公報、特開平8-66188号公報、特開平8-336388号公報及び特開平8-84586号公報のいずれかに開示された非還元糖質生成酵素及びトレハロース遊離酵素を澱粉部分加水分解物に作用させる方法が好適である。この方法によるときは、廉価な材料である澱粉から、トレハロースの $\alpha$ 、 $\alpha$ 体が高収量で得られる。ちなみに、斯かる方法により調製された市販品としては、結晶性トレハロース粉末（商品名『トレハオース』（固形分当りのトレハロース含量98%以上）、株式会社林原商事販売）及びトレハロース含有シロップ（商品名『トレハスター』（固形分当りのトレハロース含量28%以上）、株式会社林原商事販売）がある。なお、 $\alpha$ 、 $\alpha$ 体は、マルトースに、例えば、同じ特許出願人による特開平7-170977号公報、特開平8-263号公報及び、特開平8-149980号公報のいずれかに開示されたマルトース・トレハロース変換酵素を作用させるか、あるいは、公知のマルトース・フォスホリラーゼ及びトレハロース・フォスホリラーゼを組み合わせることで作用させることによって得ることができる。

【0009】トレハロースの $\alpha$ 、 $\beta$ 体を調製するには、例えば、同じ特許出願人による特開平4-144694号公報及び特開平4-179490号公報に記載された方法にしたがって澱粉部分加水分解物と乳糖の混合物にシクロマルトデキストリン・グルカノトランスフェラーゼと $\beta$ -ガラクトシダーゼをこの順序で作用させればよい。また、 $\beta$ 、 $\beta$ 体は公知の化学合成により得ることができる。なお、この発明においては、トレハロースは必ずしも高度に精製されておらずともよく、調製方法に特有の他の糖質との未分離組成物としての形態であってもよい。

【0010】この発明の膵機能調節剤は、膵機能障害ある哺乳類に投与すると、その障害ある膵機能を本来あるべき正常な状態に戻す方向に作用する。また、健康な哺乳類に投与すると、正常な膵機能を維持又は強化する方向に作用する。すなわち、この発明の膵機能調節剤は、ヒトを含む哺乳類において、障害ある膵機能を本来あるべき正常な状態に戻したり、正常な膵機能を維持又は強化するという独特の作用効果を発揮するものである。この発明の膵機能調節剤の独特の効果は、ヒトの場合、例えば、膵臓の内分泌機能の指標である血漿中の血糖（グルコース）レベルが50乃至135mg/dlの範囲に調節されることによって、また、外分泌機能については、尿を検体とするRFD試験（膵外分泌機能試験）の数値が73.4以上に調節されることによって確認することができる。

【0011】この発明の膵機能調節剤はトレハロース単独の形態であっても、トレハロースとトレハロースの摂取を容易ならしめる他の成分との組成物の形態であってもよい。トレハロースの摂取を容易ならしめた組成物は、通常、液状、ペースト状又は固状の食品又は医薬品の形態で提供される。すなわち、食品としての形態の場合には、例えば、水、アルコール、澱粉質、蛋白質、繊維質、糖質、脂質、ビタミン、ミネラル、着色料、甘味料、調味料、安定剤、防腐剤のごとき食品に通常用いられる原料及び／又は素材との組成物とすればよく、また、医薬品としての形態の場合には、例えば、担体、賦形剤、希釈剤、安定剤、さらには、必要に応じて、膵炎、急性膵臓壊死、膵臓嚢腫、膵臓癌、膵嚢胞性線維症、シュワッハマン症候群、リパーゼ欠乏症、トリプシン欠乏症、アミラーゼ欠乏症を含む膵疾患の治療・予防に通常用いられるプロテアーゼ阻害剤、抗菌剤、抗生剤、抗炎症剤、抗腫瘍剤、血糖降下剤、インスリン製剤、血管拡張剤、カルシウムイオン拮抗剤、血液凝固阻止剤、止血剤、抗コリン剤、消化管運動機能賦活剤、消

炎酵素剤を始めとする他の生理活性物質の1又は複数との組成物とすればよい。上記のうちのいずれの形態であっても、この発明の膵機能調節剤は、通常、トレハロースを0.01乃至100% (w/w) 含有する。

【0012】この発明の膵機能調節剤の使用方法についてヒトの場合を例に挙げて説明すると、この発明の膵機能調節剤は経口的に使用しても非経口的に使用しても顕著な膵機能調節作用を発揮する。使用目的にもよるが、例えば、健康の維持・増進や疾病の予防を目的とする場合には、通常、食品の形態にして経口的に摂取し、一方、疾病の治療や健康回復を目的とする場合には、通常、医薬品又は食品の形態にして経口的又は注射、外用剤などにより非経口的に摂取する。用量としては、通常、トレハロースの摂取量が約1mg乃至100g/回/成人、望ましくは、10mg乃至10g/回/成人になるようにして、1乃至4回/日又は1乃至5回/週の頻度で摂取する。

【0013】次に、実験例に基づき、この発明の膵機能調節剤の有効性と安全性について説明する。

#### 【0014】

##### 【実験1】〈動物実験〉

結晶性トレハロース粉末（商品名『トレハオース』、株式会社林原商事販売）を蒸留水に溶解し、胃ゾンデを用いて、これを5週齢ddyマウス（12匹/群）に1mg/kg体重/回、10mg/kg体重/回又は100mg/kg体重/回の用量で毎日1回、6日間に亘って経口投与した。

【0015】トレハロースの投与開始から7日目に、マウスの腹腔内に軽度糖尿病を誘発する薬剤であるストレプトゾトシン（以下、「STZ」と略記する。）を100mg/kg体重注射投与した後、その翌日から上記と同様にしてトレハロースを5日間経口投与した。2回目のトレハロース投与開始から6日目にSTZを上記と同様にして再度注射し、その翌日から、上記と同様にしてトレハロースをさらに5日間経口投与した。トレハロースの最終投与から18時間絶食させた後、胃ゾンデを用いてグルコースを2g/kg体重経口投与する一方、グルコース投与の直前並びに投与後0.5時間後、1時間後及び2時間後にそれぞれ採血し、常法にしたがって血糖値を測定した。

【0016】並行して、トレハロースのみを省略した1群を設け、これを上記と同様に処置して対照とした。各群の血糖値の平均値を標準偏差と併せて表1に示す。

#### 【0017】

##### 【表1】

トレハロース投与量 (mg/kg体重)	血 糖 値 (mg/dl)			
	負 荷 直 前	負荷後0.5時間	負荷後1時間	負荷後2時間
0	93.0 ± 9.6	318.2 ± 51.6	315.5 ± 84.1	219.6 ± 53.2
1	88.4 ± 11.8	297.7 ± 39.4	275.0 ± 78.0	197.9 ± 82.4
10	88.1 ± 15.0	271.1 ± 50.0	266.8 ± 69.1	186.3 ± 41.5
100	81.2 ± 7.2	265.1 ± 43.0	238.3 ± 55.8	171.9 ± 50.8

【0018】表1の結果に見られるとおり、トレハロースを投与した群は、対照と比較して、グルコース負荷時の血糖レベルが有意に低かった。これは、トレハロースが糖尿病に罹患した哺乳類において、グルコース負荷時の血糖値抑制に効果があることを示している。さらに、グルコース負荷試験の終了後に実施した組織学的検査によると、トレハロースを投与しなかった群においては、ランゲルハンス氏島β細胞の減少及び核濃縮並びにβ細胞そのものの萎縮など、膵機能障害特有の所見が顕著であったのに対して、トレハロースを投与した群においては、そのような変性や萎縮は僅少又は皆無であった。これらの試験結果は、トレハロースに膵機能調節作用、とりわけ、糖尿病を予防する作用があることを裏付けるものである。なお、データは示していないけれども、トレハロース以外の糖質乃至糖アルコールとして、蔗糖、果糖、麦芽糖、マルチトール及びエリスリトールについて同様の試験をしたところ、対照と比較して有意差がなかった。

#### 【0019】

##### 【実験2】〈急性毒性試験〉

5重量%アラビアガムを含む生理食塩水に結晶性トレハロース粉末（商品名『トレハオース』、株式会社林原商事販売）の適量を溶解した後、常法にしたがって滅菌した。これを体重20乃至25gのd d yマウス（10匹/群）の腹腔内に注射投与するか、胃ゾンデにより経口投与した後、7日間に亘って経過を観察した。いずれの投与経路によっても、試みた最大投与量である、マウス体重1kg当り約15gのトレハロース投与の場合においてすら死亡例が認められなかった。このことは、この発明の膵機能調節剤がヒトを含む哺乳類に常用して安全であることを裏付けている。

【0020】以下、実施例に基づき、この発明の実施の形態について具体的に説明する。

#### 【0021】

##### 【実施例1】〈健康食品〉

新鮮な原料オレンジ30重量部を充分水洗した後、剥皮して果皮と果肉に分離した。次に、常法にしたがって、果皮については、スライスし、熱湯に20分間浸漬して柔らかくした後、流水中で水晒して苦味成分を除去する一方、果肉については、細切し、搾汁した。搾汁後の果

肉は、90℃の熱湯中で繰返し加熱して苦味成分を除去し、水洗し、0.2% (w/w) クエン酸水溶液中で20分間煮沸した後、遠心分離器により固液分離してペクチン液を得た。

【0022】その後、果汁分、果皮及びペクチン液を二重釜に移し、加熱攪拌しながらトレハロース含有シロップ（商品名『トレハスター』、株式会社林原商事販売）33重量部を数回に分けて加え、固形分濃度が68%になるまで蒸煮濃縮した。得られたペースト状物をガラス瓶に充填し、シーマーで巻締めし、90℃の熱湯に30分間浸漬して殺菌した後、急冷してトレハロースを含有するオレンジマレードを得た。

【0023】風味、呈味ともに良好な本品は、膵機能を維持・強化する健康食品として有用である。

#### 【0024】

##### 【実施例2】〈健康食品〉

ガムベース3重量部を柔らかくなるまで加熱融解し、これにトレハロース含量約50% (w/w) の粉末緑黄色野菜（商品名『ニューミックス』、株式会社H+Bライフサイエンス販売）を7重量部加え、さらに、適量の着色料、着色料をそれぞれ混合した後、常法により練り合わせ、成型し、包装してトレハロースを含有するチューインガムを得た。

【0025】テクスチャー、呈味ともに良好な本品は、膵機能を維持・強化する健康食品として有用である。

#### 【0026】

##### 【実施例3】〈健康飲料〉

脱脂乳86重量部、脱脂粉乳3重量部、トレハロース含有シロップ（商品名『トレハスター』、株式会社林原商事販売）9重量部、寒天0.1重量部及び水1.9重量部を調合タンクにとり、攪拌しながら55℃に加熱して完全に溶解した。次に、常法にしたがって均質化し、殺菌冷却器により殺菌し、スターターを3% (w/w) 接種し、プラスチック容器に充填した後、37℃で5時間発酵させてトレハロースを含有するヨーグルトを得た。

【0027】風味、呈味ともに良好な本品は、膵機能を維持・強化する健康飲料として有用である。

#### 【0028】

##### 【実施例4】〈錠剤〉

糖転移ビタミンC粉末（商品名『AA-2G』、株式会

社林原商事販売) 1 0 重量部に結晶性トレハロース粉末 (商品名『トレハオース』、株式会社林原商事販売) 1 9 重量部とクリプトシアニン錯体 (商品名『ルミン』、株式会社日本感光色素研究所販売) 1 重量部をそれぞれ均一に混合した後、常法により打錠してトレハロースを含有する錠剤を得た。

【0 0 2 9】摂取し安く、細胞賦活作用も兼備する本品は、膵機能の回復や維持・強化に有用である。

【0 0 3 0】

【実施例 5】〈液剤〉

塩化ナトリウム 6 重量部、塩化カリウム 0. 3 重量部、塩化カルシウム 0. 重量部、乳酸ナトリウム 3. 1 重量部、結晶性トレハロース粉末 (商品名『トレハオース』、株式会社林原商事販売) 4 5. 5 重量部及び糖転移ビタミン C 粉末 (商品名『AA-2 G』、株式会社林原商事販売) 0. 5 重量部を蒸留水 1, 0 0 0 重量部にそれぞれ溶解し、常法にしたがって精密濾過した後、滅菌したプラスチック製容器に 2 5 m l ずつ充填してトレ

ハロースを含有する液剤を得た。

【0 0 3 1】カロリー及びミネラルの補給作用を兼備する本品は、膵機能障害が病因となる疾病や、膵機能障害を伴う疾病を治療するための注射剤として有用である。

【0 0 3 2】

【発明の効果】叙上のとおり、この発明は、トレハロースがヒトを含めた哺乳類において顕著な膵機能調節作用を発揮するという独自の知見に基づくものである。この発明の膵機能調節剤は、健常人や病人が常用すると、膵機能の維持・回復に著効があり、とりわけ、糖尿病に罹患した哺乳類における、グルコース負荷時の血糖値上昇の抑制に効果がある。さらに、この発明の膵機能調節剤は、膵機能障害が病因となるか、あるいは、疾病の進行が膵機能障害を伴う、例えば、膵炎、急性膵臓壊死、膵臓嚢腫、膵臓癌、膵嚢胞性線維症、シュワッハマン症候群、リパーゼ欠乏症、トリプシン欠乏症、アミラーゼ欠乏症を含む種々の疾病の治療・予防に効果がある。

Excerpt Translation of Japanese Patent Kokai No. 158,075/99

Translation of Claims:

"CLAIMS:

1. An agent for controlling pancreatic function, which comprises trehalose as an effective ingredient.
2. The agent of claim 1, which further comprises another ingredient for ease of the intake of said trehalose.
3. The agent of claim 1 or 2, which contains said trehalose in an amount of 0.01-100 w/w %.
4. The agent of claim 1, 2 or 3, which is in the form of a preventive agent for diabetic."